

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
24 janvier 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/06350 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

**C08B 37/00**, 37/08, C08J 3/24, 3/075,  
A61L 26/00, 27/20, 27/52 // C08L 5:08

Boulbenc, F-31270 VILLENEUVE-TOLOSANE (FR).  
**THOLIN, Raymonde** [FR/FR]; 1 rue de Mont Charvin,  
F-74000 ANNIECY (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/02300

(74) Mandataires : **LE ROUX, Martine** etc.; CABINET  
BEAU DE LOMENIE, 158 rue de l'Université, F-75340  
PARIS CEDEX 07 (FR).

(22) Date de dépôt international : 16 juillet 2001 (16.07.2001)

(81) États désignés (national) : CA, JP, US.

(25) Langue de dépôt : français

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, CH,  
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, TR).

(30) Données relatives à la priorité :

00/09497 19 juillet 2000 (19.07.2000) FR

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reques

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LABO-  
RATOIRES D'ESTHETIQUE APPLIQUEE** [FR/FR];  
31 RUE DES COLONNES DU TRONE, F-75012 PARIS  
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **PIRON,  
Estelle** [FR/FR]; Lotissement Lou Verdai, 27 rue de

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: POLYSACCHARIDE CROSSLINKING, HYDROGEL PREPARATION, RESULTING POLYSACCHARIDE(S) AND  
HYDROGEL(S), USES THEREOF

(54) Titre : RETICULATION DE POLYSACCHARIDE(S), PREPARATION D'HYDROGEL(S), POLYSACCHARIDE(S) ET  
HYDROGEL(S) OBTENU(S), LEURS UTILISATIONS.

(57) Abstract: The invention concerns a method for crosslinking polysaccharides. The inventive method consists in a process for crosslinking at least a polymer selected among polysaccharides and their derivatives, under the action of at least a polyfunctional crosslinking agent. The invention is characterised in that said polyfunctional crosslinking agent is made to react on said polymer, in solid state, during hydration. The invention is useful for producing hydrogels and gels, in particular for use, in repair or cosmetic surgery.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de réticulation de polysaccharides. Le procédé de l'invention est un procédé de réticulation d'au moins un polymère choisi parmi les polysaccharides et leurs dérivés, sous l'action d'au moins un agent réticulant polyfonctionnel, caractérisé en ce que ledit agent réticulant polyfonctionnel est mis à réagir sur ledit polymère, à l'état solide, en cours d'hydratation. L'invention trouve application par la fabrication d'hydrogels et des gels utilisables, en particulier, en chirurgie réparatrice ou esthétique.

WO 02/06350 A1

Réticulation de polysaccharide(s), préparation d'hydrogel(s) ; polysaccharide(s) et hydrogel(s) obtenu(s), leurs utilisations.

La présente invention a pour objet :

- 5       - un procédé de réticulation, original, d'au moins un polymère choisi parmi les polysaccharides et leurs dérivés ;
- un procédé de préparation d'un hydrogel injectable d'au moins un tel polymère ;
- les polymères réticulés et hydrogels injectables, susceptibles d'être
- 10       respectivement obtenus par chacun desdits procédés ;
- un matériau de comblement, utile en chirurgie réparatrice ou en chirurgie esthétique, à base de tels hydrogels.

On a préparé, à partir de polysaccharides et de leurs dérivés - notamment à partir de l'acide hyaluronique, de ses sels et de leurs mélanges - pas, peu ou fortement réticulés, des hydrogels, notamment des hydrogels injectables. La demande de brevet EP-A-0 161 887 décrit ainsi l'utilisation de tels hydrogels injectables pour traiter l'arthrite. Les demandes de brevet WO-A-96/33751 et WO-A-00/01428 décrivent, quant à elles, des compositions biphasiques injectables dont la phase continue est à base d'un tel hydrogel. Ladite phase

20       continue intervient à titre de véhicule d'injection.

D'après l'enseignement de ces documents (d'après l'enseignement de l'art antérieur, à la connaissance de la Demanderesse) la réticulation du polymère, et notamment celle de fibres de hyaluronate de sodium, est mise en oeuvre en présence d'un agent réticulant, notamment d'un polyépoxyde ; ledit agent réticulant

25       intervenant, en quantité contrôlée, sur ledit polymère, dissous, en milieu basique. La réaction en cause est une réaction gel / liquide. Elle vise à générer un produit réticulé, aussi homogène que possible, précurseur d'un gel viscoélastique, facilement injectable, autant que faire se peut exempt de "paillettes", de surréticulations locales.

30       La présence de ces "paillettes" est fortement préjudiciable à l'injectabilité du gel en cause. Lors de son injection, des forces plus importantes sont nécessaires à appliquer lorsqu'une telle "paillette" se bloque dans l'aiguille d'injection. Ce problème est d'autant plus critique, que des aiguilles d'injection, de diamètres très fins, peuvent être utilisées.

C'est, en référence à ce problème technique de l'optimisation de l'injectabilité d'hydrogels, à base de tels polymères réticulés, que la présente invention a été développée.

Ladite présente invention propose en fait une mise en oeuvre originale de la réticulation, le polymère réticulé conduisant alors, après hydratation, à un hydrogel, très homogène, (quasi) exempt de surréticulations locales, qu'il est possible d'injecter avec une grande précision.

On a décrit, dans CA-A-949 965, une autre mise en oeuvre originale de réticulation, pour l'obtention de granules d'amidon. Selon celle-ci, on opère en trois principales étapes :

- une première étape d'hydratation de granules d'amidon au cours de laquelle lesdits granules se chargent en soude et en agent réticulant (épichlorhydrine) ;
- une seconde étape de récupération des granules chargés, par filtration ou centrifugation notamment ;
- une troisième étape de réticulation, par chauffage, desdits granules chargés récupérés.

Ladite réticulation est mise en oeuvre sur des granules, postérieurement à leur hydratation. Les granules obtenus sont homogènes dans leur masse mais leur ensemble ne constitue pas un grand volume parfaitement homogène dans sa masse.

Selon l'invention, en vue d'obtenir un polymère réticulé de façon très homogène dans sa masse, la réticulation est mise en oeuvre en même temps que l'hydratation, plus précisément au fur et à mesure que ladite hydratation prend place. Selon l'invention, on peut ainsi obtenir de grands volumes parfaitement homogènes dans leur masse (réticulés de manière isotrope).

Le premier objet de la présente invention concerne donc un procédé de réticulation d'au moins un polymère choisi parmi les polysaccharides et leurs dérivés. De façon classique, la réticulation en cause est mise en oeuvre en présence d'au moins un agent réticulant polyfonctionnel (au moins bifonctionnel).

Selon l'invention, le procédé est caractérisé en ce que ledit agent réticulant polyfonctionnel est mis à réagir, directement, sur ledit polymère, à l'état solide, en cours d'hydratation.

Ledit polymère n'est donc pas, dans le cadre du procédé de l'invention, préalablement conditionné, au sens de l'art antérieur, par dissolution / gonflement.

De manière tout à fait surprenante, dans les conditions de l'invention, la réticulation est une réaction solide / liquide qui génère un polymère réticulé de façon homogène, polymère précurseur d'un hydrogel de structure parfaitement homogène.

5 De préférence, ledit agent réticulant polyfonctionnel intervient, sur ledit polymère solide, en solution basique. Ainsi, ledit agent réticulant polyfonctionnel peut être

- soit mis en solution ou en suspension dans une solution basique, cette solution ou suspension est ensuite mise à réagir directement sur ledit polymère à l'état solide,

- soit mis à réagir directement sur ledit polymère à l'état solide, l'ajout de l'agent basique se faisant simultanément à l'ajout de l'agent réticulant mais par moyen d'introduction séparé, sur ledit polymère à l'état solide.

Généralement, lorsque ledit agent réticulant est en solution basique, cette solution basique a un pH compris entre 10 et 12.

A titre d'agent réticulant, on peut faire intervenir tout agent connu pour réticuler les polysaccharides et leurs dérivés, par l'intermédiaire de ses fonctions hydroxy - agent réticulant au moins bifonctionnel - et notamment un époxyde ou ses dérivés.

A titre de tels agents réticulants, on peut notamment faire intervenir le 1,4-butanedioldiglycidyléther (ou 1,4-bis(2,3-époxypropoxy)butane ou encore 1,4-bisglycidylloxybutane = BDDE), le 1,2bis(2,3-époxypropoxy)éthylène et le 1-(2,3-époxypropyl)-2,3-époxy cyclohexane.

Il n'est pas exclu du cadre de l'invention de faire intervenir plusieurs agents réticulants.

On préconise tout particulièrement de faire intervenir le 1,4-butanedioldiglycidyléther (BDDE).

Ledit polymère en cause (les polymères en cause) est(sont) choisi(s) parmi les polysaccharides et leurs dérivés et leurs mélanges. Il(s) est(sont) notamment choisi(s) parmi l'acide hyaluronique et ses sels, les sulfates de chondroïtine, les sulfates de kératane, l'héparine, l'acide alginique, l'amidon, le carbométhylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, le chitosane et leurs mélanges.

On préfère particulièrement l'acide hyaluronique et ses sels et leurs mélanges.

On préconise tout particulièrement le hyaluronate de sodium.

La réticulation à mettre en oeuvre sur ledit polymère est à la portée de l'homme du métier. Pour chaque polymère l'homme du métier saura optimiser les conditions de cette réticulation à la nature dudit polymère et la réaliser à un taux optimisé.

En effet, le taux de réticulation doit être suffisant pour que l'hydrogel, obtenu à partir de ce polymère réticulé, reste implanté au site d'injection sans diffusion excessive hors de ce site d'injection ; il doit toutefois rester raisonnable pour une utilisation, en particulier, par injection.

Cependant, de manière préférée, selon l'invention, le polymère est réticulé, *via* ses fonctions hydroxy, au moyen dudit agent réticulant à un taux de réticulation défini par le rapport :

$$R = \frac{\text{Nombre total de fonctions réactives dudit agent réticulant}}{\text{Nombre total de motifs disaccharides des molécules d'acide hyaluronique}}$$

compris entre 0,10 et 0,50.

Le second objet de l'invention est le polymère réticulé susceptible d'être obtenu à l'issue de la mise en oeuvre du procédé de réticulation de l'invention tel que décrit ci-dessus, avec chacune de ses variantes.

Le troisième objet de l'invention concerne un procédé de préparation d'un hydrogel injectable d'au moins un polymère réticulé choisi parmi les polysaccharides et leurs dérivés.

De façon caractéristique, ce procédé comprend la réticulation dudit polymère selon le procédé de réticulation de l'invention décrit ci-dessus, dans toutes ses variantes, ladite réticulation étant suivie d'un gonflement dudit polymère réticulé, par hydratation.

Le procédé de préparation d'un hydrogel injectable de l'invention est optimisé en référence à la présence de réticulations ou de surréticulations locales au sein dudit hydrogel.

Ledit procédé de préparation dudit hydrogel est par ailleurs *per se* optimisé en référence à sa durée de mise en oeuvre.

Selon l'invention, il est ainsi possible d'obtenir en 2 à 3 heures un hydrogel réticulé par une réaction en phase solide/liquide alors que selon l'art antérieur un hydrogel réticulé est obtenu en environ 5 h, par une réaction en phase gel/liquide.

5 Ce gain de temps est appréciable *per se*. Il permet en effet l'obtention d'une meilleure qualité du produit final ; la dégradation du polymère, qui se produit en particulier en milieu basique, étant alors limitée. De plus, on garantit une meilleure reproductibilité de la synthèse des gels obtenus en final.

Ledit procédé comprend, de façon caractéristique, les étapes  
10 successives ci-après :

- la réticulation d'un polymère ou d'un mélange de polymères, choisi(s) parmi les polysaccharides et leurs dérivés, selon le procédé de réticulation précédemment décrit,

- le gonflement dudit(desdits) polymère(s) réticulé(s),
- 15 - la purification dudit (desdits) polymère(s) réticulé(s), gonflé(s),
- la stérilisation, si nécessaire, dudit (desdits) polymère(s) réticulé(s), gonflé(s), purifié(s).

Les étapes de réticulation, de purification et de stérilisation sont des étapes *per se* connues de l'homme du métier. Ladite purification est nécessaire  
20 pour éliminer les produits n'ayant pas ou incomplètement réagis tels le(s) polymère(s) et le(s) agent(s) réticulant(s). Ladite étape de stérilisation est évidemment nécessaire si les étapes en amont n'ont pas été mises en oeuvre dans des conditions stériles.

Le quatrième objet de l'invention est l'hydrogel injectable susceptible  
25 d'être obtenu à l'issue de la mise en oeuvre dudit procédé de préparation d'un hydrogel injectable selon le troisième objet de l'invention tel que décrit précédemment, dans ses différentes variantes. Cet hydrogel est caractérisé par la faible présence, voire l'absence, de surréticulations locales.

L'hydrogel injectable, tel que décrit ci-dessus, tel qu'obtenu par le  
30 procédé ci-dessus, convient parfaitement pour la fabrication d'un gel de comblement, utile en chirurgie réparatrice ou esthétique.

Le cinquième objet de l'invention est donc un gel de comblement utile en chirurgie réparatrice ou esthétique qui est à base d'un hydrogel selon le quatrième

objet de l'invention et/ou tel qu'obtenu selon le procédé du troisième objet de l'invention.

L'hydrogel de l'invention constitue au moins la phase continue dudit gel de comblement de l'invention.

5           Ainsi ledit gel de comblement peut être constitué d'une seule phase qui est l'hydrogel réticulé de l'invention.

Il peut également être bi- ou pluri-phasique c'est-à-dire qu'il peut être constitué de plusieurs phases dont au moins la phase continue est l'hydrogel réticulé de l'invention.

10           La seconde et les autres phases peuvent être par exemple des billes elles-mêmes constituées de l'hydrogel réticulé de l'invention mais, dans ce cas, l'hydrogel constituant les billes présente un taux de réticulation plus élevé que le taux de réticulation de l'hydrogel réticulé constituant la phase continue du gel de comblement de l'invention. Les billes peuvent également être en acrylique ou  
15 polymère acrylique.

De préférence, le gel de comblement selon l'invention est constitué d'un hydrogel réticulé selon l'invention. Il est monophasique.

Le(s) hydrogel(s) plus ou moins réticulé(s) formant la base du gel de comblement de l'invention peut(peuvent) indifféremment être chargé(s) ou non  
20 chargé(s). Ils peuvent, par exemple, être chargés avec des antiseptiques et éventuellement d'autres substances, autres substances dont l'intervention est avantageuse dans les zones du corps humain ou animal concerné.

Ainsi ledit hydrogel constituant au moins la phase continue d'un gel de comblement de l'invention renferme avantageusement de l'acide  
25 désoxyribonucléique (ADN). Ce produit est connu pour diminuer la réaction inflammatoire et favoriser la régénération tissulaire.

Le gel de comblement de l'invention présente l'avantage d'être facilement injectable, c'est-à-dire injectable au travers d'aiguilles très fines de 26G à 30G, sans nécessiter de pics de pression, en raison du taux de réticulation homogène au  
30 travers de toute la masse de l'hydrogel réticulé utilisé et qui est obtenu par le procédé de l'invention.

Cette homogénéité de réticulation conjuguée au taux de réticulation résulte de l'absence ou la quasi absence de "paillettes" plus réticulée dans le gel, et

ce gel peut alors être injecté avec une force constante et ainsi avec une meilleure précision, au site voulu.

Le gel de comblement de l'invention peut être utilisé en chirurgie esthétique, par exemple, pour le comblement des rides d'une manière plus précise, plus fiable et plus aisée car il a un niveau d'injectabilité très régulier, en contraste  
5 aux gels de complements de l'art antérieur.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention sont maintenant illustrés par les exemples ci-après décrivant, en référence aux figures 1 et 2 annexées, la préparation d'un gel de comblement préféré selon l'invention, la  
10 préparation d'un gel de comblement de l'art antérieur et les tests d'injectabilités réalisés sur ces gels.

Dans les figures :

- la figure 1 montre la courbe d'injectabilité du gel de comblement selon l'invention préparé à l'exemple 1, c'est-à-dire la force nécessaire pour injecter ce  
15 gel en fonction de la durée d'injection,
- la figure 2 montre la courbe d'injectabilité du gel de comblement selon l'art antérieur préparé à l'exemple 2, c'est-à-dire la force nécessaire pour injecter ce gel en fonction de la durée d'injection.

#### 20 Exemple 1 : Préparation d'un gel de comblement selon l'invention

- On pèse 1 g de fibres de hyaluronate de sodium (NaHa, de masse moléculaire  $M_w \approx 2.10^6$  Da) préalablement séchées, dans un premier récipient.
- Dans un récipient séparé, on dilue l'agent réticulant choisi, le 1,4-butanedioldiglycidyléther (BDDE), dans de la soude à 1 % pour obtenir une  
25 solution basique de BDDE diluée au 100<sup>ème</sup>.
- On ajoute alors 6,8 g de la solution de BDDE diluée au 100<sup>ème</sup> précédemment préparée sur les fibres, toujours à l'état solide, de NaHa, et on procède à une homogénéisation mécanique du mélange, à la spatule.
- 30 • Le mélange est ensuite placé dans un bain marie à  $50^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  pendant 2 à 3 heures avec une nouvelle homogénéisation après 15 minutes d'immersion, pour provoquer la réticulation du polymère de NaHa.
- Le polymère de NaHa réticulé obtenu est ensuite immergé dans un tampon phosphate (TP) pour stabiliser le pH. Cette étape correspond à l'étape de



gonflement par hydratation du polymère de NaHa réticulé menant à l'obtention de l'hydrogel de l'invention.

- Le polymère de NaHa, réticulé, gonflé est ensuite purifié par immersion dans différents bains de tampon phosphate afin d'éliminer l'agent réticulant et le NaHa qui n'ont pas réagi.

L'hydrogel obtenu est alors homogénéisé mécaniquement pour assurer l'homogénéité finale et conditionné dans des seringues qui sont stérilisées à l'autoclave.

Comme on le voit dans cet exemple, le gel de comblement de l'invention est constitué uniquement de l'hydrogel obtenu ou susceptible d'être obtenu par le procédé de l'invention.

Le gel obtenu est injectable avec une canule de 27G1/2 ou 30G1/2 pour une augmentation des volumes en sous cutané.

Exemple 2 : Préparation d'un gel de comblement selon le procédé de l'art antérieur

- On pèse 1 g de fibres de hyaluronate de sodium (NaHa, de masse moléculaire  $M_w \approx 2.10^6$  Da), préalablement séchées, dans un récipient.

- On ajoute dans le même récipient contenant les fibres de NaHa, 6,7 g de soude à 1 % et on laisse reposer à température ambiante pendant 2 h 30 à 3 h 00 avec homogénéisation toutes les ½ heures.

Cette étape correspond à l'étape d'hydratation des fibres de NaHa. On obtient le polymère de NaHa non réticulé, sous forme de gel.

- On ajoute ensuite 60 mg du même agent réticulant que celui utilisé à l'exemple 1, le BDDE, dans le même récipient contenant le gel de NaHa et la soude et on procède à une homogénéisation mécanique du BDDE dans le gel de NaHa.

- Le mélange est ensuite placé dans un bain marie à  $50^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  pendant 1 h 45 à 2 h 30.

Cette étape correspond à l'étape de réticulation du polymère de NaHa.

- Le polymère de NaHa réticulé ainsi obtenu est ensuite immergé dans un tampon phosphate (TP) pour stabiliser le pH. Cette étape correspond à l'étape de gonflement par hydratation du polymère réticulé.

• Le polymère de NaHa, réticulé, gonflé est ensuite purifié par immersion dans différents bains de tampon phosphate afin d'éliminer l'agent réticulant et le NaHa qui n'auraient pas réagis.

L'hydrogel obtenu est alors homogénéisé mécaniquement pour assurer  
5 l'homogénéité finale conditionnée dans des seringues qui sont stérilisées à l'autoclave.

Dans cette exemple également, le gel de comblement est constitué uniquement de l'hydrogel réticulé, gonflé, purifié et stabilisé obtenu avec le procédé de l'art antérieur.

10

### Exemple 3 : Tests d'injectabilité des gels de comblement obtenus

Afin de comparer l'injectabilité du gel de comblement obtenu selon le procédé de l'invention à celle du gel de comblement obtenu selon le procédé de  
15 l'art antérieur, des essais d'injectabilité ont été effectués sur chacun d'eux.

Ces essais d'injectabilité ont été effectués sur un appareil de traction Versatet (commercialisé par Mecmesin). Les gels ont été chacun injectés à travers une aiguille de 27G1/2 à une vitesse de compression de 12,5 mm/mn. La force nécessaire, exprimée en Newton, pour injecter les gels est caractéristique du taux  
20 de réticulation et de la concentration en NaHa du gel, et la régularité de cette force est caractéristique de la facilité d'injection du gel ainsi que de son homogénéité.

En effet, lorsque le gel comprend des paillettes plus réticulées, la force nécessaire pour injecter le gel augmente puis diminue lorsque la paillette a traversé l'aiguille, ce qui se traduit par des pics au niveau de la force nécessaire  
25 pour maintenir la vitesse d'injection de 12,5 mm/mn.

Les résultats des mesures effectuées sur le gel de comblement de l'invention sont montrés sur le graphe de la figure 1 et les résultats des mesures effectués sur le gel de comblement fabriqué selon le procédé de l'art antérieur sont montrés sur le graphe de la figure 2.

30 Sur ces graphes, la force nécessaire en Newton (N) pour injecter le gel, est représentée en ordonnées et le temps d'injection, représenté par la longueur en mm de déroulement du papier, est représenté en abscisse. Il est à noter que sur ces figures, une augmentation de la force nécessaire pour injecter le gel de comblement se traduit par un pic descendant par rapport à la ligne de base.

Comme on le voit sur les figures 1 et 2, la force nécessaire pour injecter le gel de comblement selon l'invention est beaucoup plus régulière : la force nécessaire est d'environ 27 Newton, en moyenne, sans présence de pics dus à la présence de paillettes. En contraste, bien que la force moyenne pour injecter le gel de comblement fabriqué selon le procédé de l'art antérieur soit également d'environ 27 Newton, 2 pics importants d'une amplitude de 30 à 42 Newton apparaissent lors de l'injection du gel selon l'art antérieur. Ces pics sont caractéristiques de surréticulations locales.

Ainsi, le gel obtenu par le procédé de l'invention présente une réticulation plus homogène que le gel fabriqué selon le procédé de l'art antérieur.

- Revendications -

1. Procédé de réticulation d'au moins un polymère choisi parmi les polysaccharides et leurs dérivés, sous l'action d'au moins un agent réticulant polyfonctionnel, caractérisé en ce que ledit agent réticulant polyfonctionnel est mis à réagir sur ledit polymère, à l'état solide, en cours d'hydratation.

2. Procédé de réticulation selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit agent réticulant polyfonctionnel intervient, sur ledit polymère solide, en solution basique.

3. Procédé de réticulation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que ledit agent réticulant polyfonctionnel est un époxyde, avantageusement choisi parmi le 1,4-butanedioldiglycidylether, le 1,2bis(2,3-époxypropoxy)éthylène et le 1-(2,3-époxypropyl)-2,3-époxycyclohexane.

4. Procédé de réticulation selon la revendication 3, caractérisé en ce que ledit agent réticulant polyfonctionnel consiste en le 1,4-butanedioldiglycidyléther.

5. Procédé de réticulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que ledit polymère est choisi parmi l'acide hyaluronique, ses sels et leurs mélanges ; en ce que ledit polymère consiste avantageusement en le hyaluronate de sodium.

6. Procédé de réticulation selon la revendication 5, caractérisé en ce que ledit polymère est réticulé, *via* ses fonctions hydroxy, au moyen dudit agent réticulant à un taux de réticulation défini par le rapport :

$$R = \frac{\text{Nombre total de fonctions réactives dudit agent réticulant}}{\text{Nombre total de motifs disaccharides des molécules d'acide hyaluronique}}$$

compris entre 0,10 et 0,50.

7. Procédé de préparation d'un hydrogel injectable d'au moins un polymère réticulé choisi parmi les polysaccharides et leurs dérivés, caractérisé en ce qu'il comprend la réticulation dudit polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, suivie d'un gonflement dudit polymère réticulé par hydratation.

8. Procédé de préparation selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend :

- la réticulation dudit polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ;

- le gonflement dudit polymère réticulé ;

- la purification dudit polymère réticulé gonflé ;

5 - la stérilisation, si nécessaire, dudit polymère réticulé gonflé purifié ;

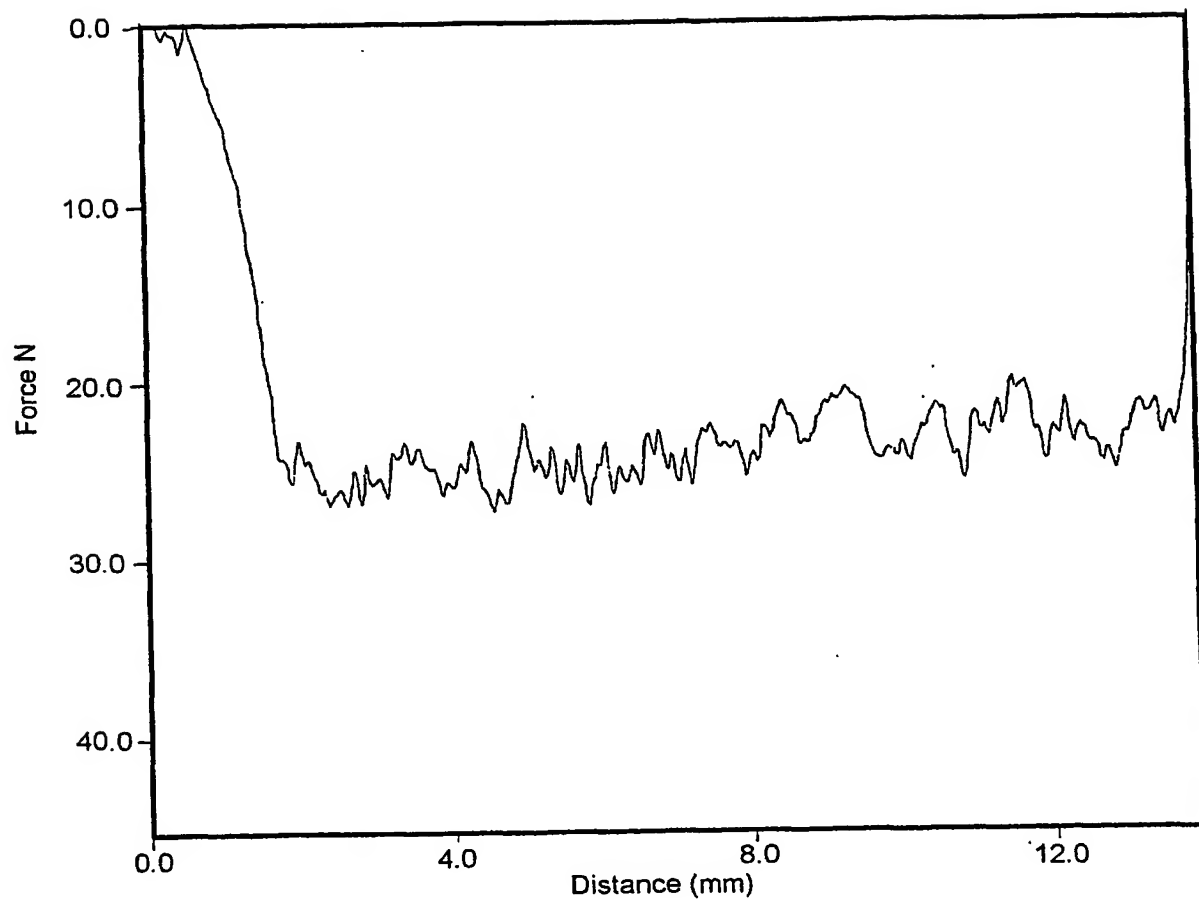
9. Polymère réticulé susceptible d'être obtenu à l'issue de la mise en oeuvre d'un procédé de réticulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

10. Hydrogel injectable susceptible d'être obtenu à l'issue de la mise en oeuvre d'un procédé de préparation selon l'une des revendications 7 à 8.

11. Gel de comblement, utile en chirurgie réparatrice ou esthétique, caractérisé en ce qu'il est à base d'un hydrogel, chargé ou non, selon la revendication 10.

12. Gel de comblement selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il  
15 consiste en un hydrogel, monophasique, selon la revendication 10.

1/2

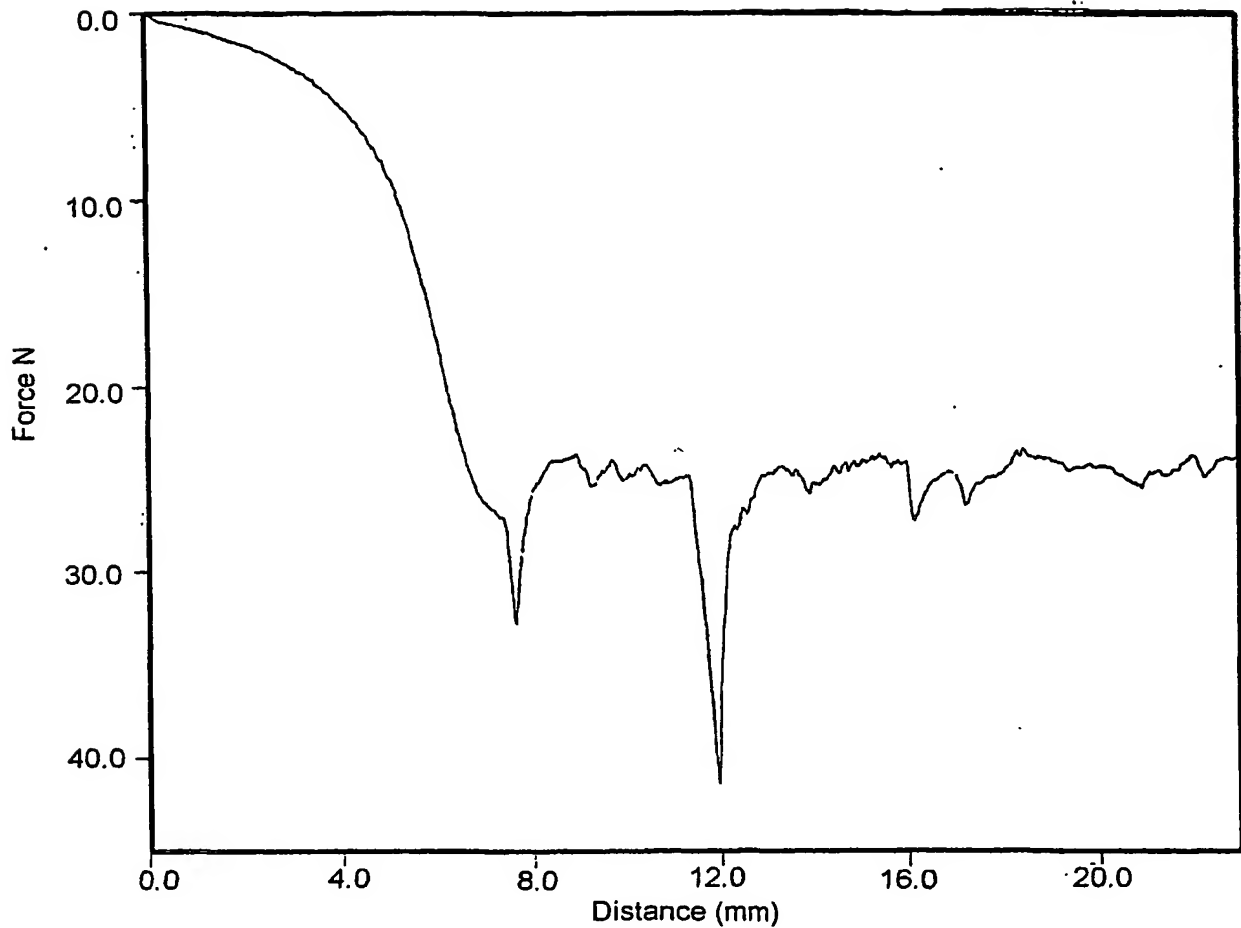


Maximum	:	0,2900 N
Moyenne	:	- 21,8918 N
Minimum	:	- 27,3500 N
Surface :	:	299,1696 N.mm

Position haute du marqueur (x)	:	13,9042 mm
Valeur haute du marqueur (y)	:	0,2900 N
Position basse du marqueur (x)	:	0,0000 mm
Valeur basse du marqueur (y)	:	0,0000 N

FIG.1

2/2



Maximum	:	0,0300 N
Moyenne	:	- 19,9964 N
Minimum	:	- 41,5000 N
Surface :	:	449,9861 N.mm

Position haute du marqueur (x)	:	22,7938 mm
Valeur haute du marqueur (y)	:	- 23,9300 N
Position basse du marqueur (x)	:	0,0000 mm
Valeur basse du marqueur (y)	:	0,0300 N

FIG.2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/02300

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C08B37/00 C08B37/08 C08J3/24 C08J3/075 A61L26/00  
A61L27/20 A61L27/52 //C08L5:08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C08B C08L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 949 965 A (KUNIAK LUDOVIT; MARCHESSAULT ROBERT H) 25 June 1974 (1974-06-25) page 12, line 6 - line 18 page 15; example 1	1-4, 6, 9
A	EP 0 161 887 A (SEIKAGAKU KOGYO CO. LTD) 21 November 1985 (1985-11-21) cited in the application page 4, line 8 - line 17 page 6, line 7 - line 33	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 2001

Date of mailing of the international search report

03/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mazet, J-F



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/02300

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CA 949965	A	25-06-1974	CA 949965 A1	25-06-1974
EP 161887	A	21-11-1985	JP 61164558 A	25-07-1986
			JP 1904613 C	08-02-1995
			JP 6034814 B	11-05-1994
			JP 61168362 A	30-07-1986
			JP 1886932 C	22-11-1994
			JP 6011694 B	16-02-1994
			JP 61172808 A	04-08-1986
			JP 1852427 C	21-06-1994
			JP 5074571 B	18-10-1993
			JP 61210034 A	18-09-1986
			JP 2501551 B2	29-05-1996
			JP 60233101 A	19-11-1985
			DE 3578961 D1	06-09-1990
			DE 3583963 D1	10-10-1991
			EP 0161887 A2	21-11-1985
			EP 0167363 A2	08-01-1986
			US 4716224 A	29-12-1987
			US 4863907 A	05-09-1989

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 01/02300

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C08B37/00 C08B37/08 C08J3/24 C08J3/075 A61L26/00  
A61L27/20 A61L27/52 //C08L5:08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C08B C08L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CA 949 965 A (KUNIAK LUDOVIT; MARCHESSAULT ROBERT H) 25 juin 1974 (1974-06-25) page 12, ligne 6 - ligne 18 page 15; exemple 1	1-4, 6, 9
A	EP 0 161 887 A (SEIKAGAKU KOGYO CO. LTD) 21 novembre 1985 (1985-11-21) cité dans la demande page 4, ligne 8 - ligne 17 page 6, ligne 7 - ligne 33	1-12

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 novembre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/12/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mazet, J-F

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 01/02300

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
CA 949965	A	25-06-1974	CA 949965 A1	25-06-1974
EP 161887	A	21-11-1985	JP 61164558 A	25-07-1986
			JP 1904613 C	08-02-1995
			JP 6034814 B	11-05-1994
			JP 61168362 A	30-07-1986
			JP 1886932 C	22-11-1994
			JP 6011694 B	16-02-1994
			JP 61172808 A	04-08-1986
			JP 1852427 C	21-06-1994
			JP 5074571 B	18-10-1993
			JP 61210034 A	18-09-1986
			JP 2501551 B2	29-05-1996
			JP 60233101 A	19-11-1985
			DE 3578961 D1	06-09-1990
			DE 3583963 D1	10-10-1991
			EP 0161887 A2	21-11-1985
			EP 0167363 A2	08-01-1986
			US 4716224 A	29-12-1987
			US 4863907 A	05-09-1989

**This Page Blank (uspto)**